

Serie
**Tratamiento de la
Diabetes Tipo 2 (M)**

Dapagliflozina

Ventajas de la Incorporación de Dapagliflozina al Tratamiento de Pacientes Diabéticos con Control Glucémico Inadecuado

Diabeteszentrum Bad Lauterberg, Harz, Alemania; University of Pisa, Pisa, Italia
y otros centros participantes

Diabetes Care
34(9):2015-2022, Sep 2011



Ventajas de la Incorporación de Dapagliflozina al Tratamiento de Pacientes Diabéticos con Control Glucémico Inadecuado

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo
Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin

de
Nauck M, del Prato S, Parikh S y colaboradores

integrantes de
Diabeteszentrum Bad Lauterberg, Harz, Alemania; University of Pisa, Pisa, Italia
y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Diabetes Care
34(9):2015-2022, Sep 2011

En pacientes con diabetes tipo 2 con control metabólico inapropiado bajo monoterapia con metformina, la dapagliflozina se asoció con una eficacia similar a la de la glipizida en términos del control glucémico, pero se vinculó además con reducción del peso corporal y menos episodios de hipoglucemia. La incorporación del fármaco se consideró segura y bien tolerada.

Introducción

La metformina se recomienda como el agente hipoglucemiante oral (HO) inicial en los pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2). Sin embargo, con frecuencia se requiere la intensificación del tratamiento para mantener el control glucémico y, en estos casos, comúnmente se agregan a la metformina como segunda etapa una sulfonilurea o insulina. Si bien inicialmente es eficaz, el tratamiento con sulfonilureas se asoció con corta duración del control glucémico, aumento de peso e hipoglucemia.

La dapagliflozina es el primero de una nueva clase de HO, los inhibidores selectivos del cotransportador tipo 2 de sodio glucosa (*sodium-glucose transport proteins type 2* [SGLT2]), que reduce la reabsorción de glucosa del túbulo proximal del riñón, con un incremento en la excreción urinaria de glucosa y una pérdida calórica neta. Este efecto depende del control glucémico basal y de la tasa de filtrado glomerular, pero es independiente de la insulina. En consecuencia, la reducción de la glucosa plasmática con la dapagliflozina disminuye la carga filtrada de glucosa por el riñón y limita la excreción de más glucosa, lo cual indica que este agente posee una baja propensión intrínseca para la hipoglucemia y puede ser una alternativa a las terapias adicionales existentes para mejorar el control glucémico, sin el riesgo asociado de hipoglucemia o aumento de peso.

En diversas investigaciones clínicas controladas con placebo, la dapagliflozina demostró ser promisorio como monoterapia en pacientes con DBT2 tratados durante 24 semanas y como terapia adicional en aque-

llos con control glucémico inadecuado con metformina. Sin embargo, hay pocos estudios comparativos a largo plazo entre dapagliflozina y los tratamientos establecidos. En este ensayo se evaluó la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la dapagliflozina en comparación con glipizida durante 52 semanas en personas con DBT2 y control inadecuado de su enfermedad bajo monoterapia con metformina.

Métodos

El diseño del estudio fue aleatorizado, a doble ciego, de grupos paralelos, con un control activo, en fase III, de no inferioridad de 52 semanas de duración y con una fase de extensión de 156 semanas. Empezó el 31 de marzo de 2008 y está en curso en 95 centros de 10 países: (Argentina, Francia, Alemania, Reino Unido, Italia, México, Países Bajos, Sudáfrica, España y Suecia). En este artículo se presentan los datos de la fase a doble ciego de 52 semanas de duración.

Los criterios de inclusión fueron pacientes de 18 años o más con control inadecuado de la DBT2 (nivel de hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] mayor a 6.5% y menor o igual a 10%) bajo monoterapia con metformina o metformina más otro HO. Luego de un período de estabilización de 8 semanas durante el cual la dosis de metformina se estabilizó en todos los casos entre 1 500 y 2 000 mg/día y se suspendió el otro HO, se pasó a un período de preinclusión de 2 semanas con placebo, a simple ciego.

Posteriormente, los pacientes se aleatorizaron en una relación 1:1 para recibir dapagliflozina o glipizida

a doble ciego y se procedió con la titulación de la dosis durante 18 semanas según la respuesta glucémica y la tolerabilidad hasta 10 mg/día o menos en el caso de dapagliflozina y de 20 mg/día o menos para la glipizida. Después del período de titulación, los participantes ingresaron en una fase de mantenimiento de 34 semanas en la cual no se permitieron más ajustes hacia dosis mayores; aunque sí se autorizaron reducciones de la dosis en casos de hipoglucemia recurrente.

El criterio principal de valoración fue el cambio absoluto en los niveles de HbA_{1c} entre el inicio y la semana 52. Los criterios secundarios de valoración fueron los cambios absolutos en el peso entre el inicio y la semana 52; el porcentaje de pacientes que informaron al menos un episodio de hipoglucemia (mayor, menor u otro tipo de hipoglucemia) durante la fase de tratamiento a doble ciego de 52 semanas y el porcentaje de personas que lograron un descenso de peso del 5% o más entre el inicio y la semana 52. Se evaluó la seguridad y tolerabilidad mediante la recolección de los datos de los efectos adversos, los episodios de hipoglucemia, las determinaciones de laboratorio, la depuración de creatinina, el índice urinario glucosa/creatinina, las evaluaciones electrocardiográficas y clínicas y los signos vitales, así como los signos y síntomas presuntivos de infecciones del tracto urinario inferior y genital.

Los criterios principales y secundarios de valoración se evaluaron con análisis de covarianza. Los porcentajes se analizaron con regresión logística, con el ajuste por los valores basales.

Se estableció la no inferioridad estadística de dapagliflozina contra glipizida para la diferencia terapéutica si el límite superior del intervalo de confianza del 95% (IC) del cambio entre el inicio y la semana 52 de la media de los niveles de HbA_{1c} fue < 0.35%. Se definieron 2 tipos de análisis: el análisis de seguridad (todos los participantes que recibieron 1 o más dosis del fármaco en estudio) y el análisis completo (todos los pacientes aleatorizados que recibieron 1 o más dosis del agente en estudio, que contaban con valores basales y una o más evaluaciones posteriores de eficacia).

Resultados

El análisis completo comprendió a 801 pacientes (400 en el grupo de dapagliflozina y 401 en el de glipizida) y el análisis de seguridad, 814 (406 en el grupo de dapagliflozina y 408 en el de glipizida). En total, el 77.9% de las personas completó la investigación. Las características demográficas y basales fueron similares entre los grupos.

El cambio ajustado en la media de los niveles de HbA_{1c} entre el inicio y la semana 52 para dapagliflozina fue -0.52 (IC -0.60 a -0.44) y para glipizida de -0.52 (IC -0.60 a -0.44); la diferencia media entre ambos grupos fue de 0 (-0.11 a 0.11). El cambio en los niveles de HbA_{1c} con dapagliflozina no fue estadísticamente inferior a glipizida a las 52 semanas.

En cuanto a los criterios secundarios de valoración, la dapagliflozina produjo pérdida de peso (-3.22 kg) y la glipizida aumento de peso (1.44 kg); diferencia media absoluta de 4.65 kg ($p < 0.0001$) a las 52 semanas. La dapagliflozina produjo que un porcentaje ajustado significativamente superior de pacientes lograra una reducción del peso del 5% o más a las 52 semanas (33.3% contra 2.5% con la glipizida; $p < 0.0001$). El porcentaje ajustado de personas que presentaron al menos 1 episodio hipoglucémico a las 52 semanas fue más de 10 veces inferior con dapagliflozina (3.5%) con respecto a glipizida (40.8%; $p < 0.0001$). El porcentaje de pacientes que debió interrumpir el tratamiento debido al control glucémico inadecuado a las 52 semanas fue del 0.2% en el grupo de dapagliflozina contra 3.6% en el grupo de glipizida (diferencia -3.6%; IC -5.3 a -1.5).

La presencia de efectos adversos y de efectos adversos graves que llevaron a la interrupción del tratamiento fue similar entre los grupos. Los efectos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento se produjeron en 37 personas que recibieron dapagliflozina (9.1%) y en 24 de las tratadas con glipizida (5.9%), debido principalmente a la disminución de la depuración de creatinina (13 casos contra 6, respectivamente). Se informaron menos efectos hipoglucémicos en las personas tratadas con dapagliflozina en comparación con las que recibieron glipizida y los resultados fueron comparables con los obtenidos en el análisis de eficacia. Además, ningún paciente del grupo de dapagliflozina debió interrumpir el tratamiento debido a episodios de hipoglucemia o presentó un episodio hipoglucémico mayor en comparación con 6 y 3, respectivamente, del grupo de tratamiento con glipizida.

Un porcentaje superior de pacientes tratados con dapagliflozina informaron más episodios compatibles con infecciones genitales o del tracto urinario inferior en comparación con glipizida; la mayoría leves o moderados.

Discusión

Los autores señalan que este estudio comparativo demostró que el nuevo inhibidor del SGLT2, dapagliflozina, produjo una reducción en los niveles de HbA_{1c} a largo plazo, que a las 52 semanas no fue inferior a la observada con la sulfonilurea glipizida en pacientes con DBT2 y control inadecuado de su enfermedad bajo monoterapia con metformina.

La eficacia comparable de la dapagliflozina, con un potente HO como la glipizida, se produjo con menos episodios hipoglucémicos (en más de 10 veces) y una pérdida de peso sostenida. Por el contrario, la glipizida provocó un mayor número de episodios de hipoglucemia y mayor aumento de peso.

Los pacientes con DBT2 tienen un riesgo más elevado de infecciones genitales fúngicas y del tracto urinario inferior en comparación con la población general.

Las personas tratadas con dapagliflozina presentaron mayor frecuencia de este tipo de infecciones en comparación con aquellas tratadas con glipizida.

Conclusión

En pacientes con diabetes tipo 2 con control metabólico inapropiado bajo monoterapia con metformina, la dapagliflozina se asoció con una eficacia similar a la de la glipizida en términos del control glucémico, pero se vinculó además con reducción del peso corporal y menos episodios de hipoglucemia. La incorporación del fármaco se consideró segura y bien tolerada, aunque se observó una mayor cantidad de episodios de infecciones genitales y del tracto urinario inferior. La dapagliflozina parece ser una alternativa valiosa a las sulfonilureas como tratamiento

adicional en los casos en los que no pudo lograrse un control glucémico adecuado con la monoterapia con metformina.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida <i>(Quick Response Code, QR)</i>
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138869

El presente artículo de Trabajos Clave (TC) fue seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante de este ejemplar. Los artículos de la colección TC son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de TC es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, febrero de 2014. Colección Trabajos Clave (TC) Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.